

• 论 著 •

血清抗 CCP 抗体和抗 AKA 抗体联合检测对类风湿关节炎的诊断价值

陶鹏辉

(河南省信阳市中心医院检验科 464000)

摘要:目的 探讨抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)、抗角蛋白抗体(抗 AKA 抗体)检测对类风湿关节炎(RA)诊断的敏感度和特异性,以及二者联合检测在 RA 诊断中的应用价值。方法 分别采用化学发光微粒子免疫检测法、间接免疫荧光法检测抗 CCP 抗体、抗 AKA 抗体,共检测 80 例 RA 患者,40 例其他自身免疫性疾病患者和 30 例健康体检者。结果 RA 组抗 CCP 抗体和抗 AKA 抗体的阳性率明显高于非 RA 组和对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。单独检测抗 CCP 抗体的灵敏度为 73.8% 高于抗 AKA 抗体(41.3%),特异性为 86.2% 低于抗 AKA 抗体(95.7%),二者联合检测时敏感度和特异性均有所增高。结论 抗 CCP 抗体对 RA 患者有很高的敏感度和特异性,并且与抗 AKA 抗体联合检测对于 RA 的临床诊断和预后判断具有很高的临床应用价值。

关键词:类风湿关节炎; 抗环瓜氨酸肽抗体; 抗角蛋白抗体; 间接免疫荧光法

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.16.031

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)16-2285-02

Clinical application value of combination detection of serum anti-CCP antibody and anti-AKA antibody for rheumatoid arthritis

TAO Penghui

(Department of Clinical Laboratory, Xinyang Municipal Central Hospital, Xinyang, Henan 464000, China)

Abstract: Objective To explore the sensitivity and specificity of anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP antibody) and anti-keratin antibody (anti-AKA antibody) detection for diagnosing rheumatoid arthritis (RA) and the application value of their combination detection in the diagnosis and treatment of RA. **Methods** The chemiluminescent microparticle immunoassay and indirect immunofluorescence analysis were adopted to detect anti-CCP antibody and anti-AKA antibody in 80 cases of RA, 40 cases of other auto-immune diseases (AID) and 30 people undergoing the physical examination. **Results** The positive rates of anti-CCP antibody and anti-AKA antibody in the RA group were significantly higher than those in the non-RA group and control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity of single anti-CCP antibody detection in the RA group was 73.8%, which was higher than 41.3% of anti-AKA antibody, while the specificity of single anti-CCP antibody detection was 86.2%, which was lower than 95.7% of anti-AKA antibody detection. In their combined detection, the sensitivity and specificity were increased. **Conclusion** The anti-CCP antibody detection has higher sensitivity and specificity for diagnosing RA. Its combined detection with anti-AKA antibody can avoid the missed diagnosis of atypical clinical early stage RA, which has a higher clinical value in the diagnosis and prognosis of RA.

Key words: rheumatoid arthritis; anti-cyclic citrullinated peptide antibody; anti-keratin antibody; indirect immunofluorescence

类风湿关节炎(RA)是一种自身免疫性疾病,我国患病率为 0.41%^[1]。其特征是以手和足小关节为主的多关节、对称性、侵袭性关节炎,患者最终出现不可逆的骨关节破坏而导致关节畸变和丧失劳动力^[2]。本病多为一种反复发作性疾病,致残率较高,预后不良,目前还没有很好的根治方法。目前国内对于 RA 的血清学诊断指标仅限于类风湿因子(RF)的检测,RF 的敏感度虽然相对较高,但其特异性较低,对于 RA 早期诊断效果不够理想。近年文献报道一组以瓜氨酸化的聚丝蛋白或前聚丝蛋白衍生物为底物的抗体对 RA 诊断有较高特异性,抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)、抗角蛋白抗体(抗 AKA 抗体)在诊断 RA 中具有关键作用。本研究通过回顾性分析抗 CCP 抗体及抗 AKA 抗体在 RA 诊断中的敏感度和特异性,并进一步分析比较,以探讨两者在 RA 诊断中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2014 年 1~12 月风湿免疫科门诊

及住院 RA 患者 80 例,符合 2010 年美国风湿病协会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)重新修订的 RA 诊断标准。非 RA 组:其他自身免疫病组为同期风湿免疫科门诊及住院患者 40 例,包括系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病等患者,均符合国内或国际相应的诊断标准。健康对照组:同期在本院体检中心健康体检者 30 例。

1.2 方法 采集所有受试者晨起空腹静脉血 3 mL,以 4 000 r/min 离心 5 min 后分离血清,4 h 内需要完成检测;抗 CCP 抗体检测采用罗氏公司 Cobas e 601 免疫化学发光仪及配套试剂。抗 CCP 抗体临界值为 17 U/mL。抗 AKA 抗体检测采用间接免疫荧光法,试剂由德国 EUROIMMUN 医学试验诊断有限公司提供。血清做 1:10 稀释,抗 AKA 抗体与大鼠食管冰冻切片反应,形成围绕角质层细胞的线状、板层状的典型荧光,荧光模式与阳性对照所显示的一致即判为阳性。

1.3 统计学处理 数据经过 SPSS17.0 统计软件处理,计数数据以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结 果

2.1 各指标检测的阳性率比较 见表 1。

表 1 各指标检测的阳性率比较[n(%)]

组别	n	抗 CCP 抗体	抗 AKA 抗体
RA 组	80	59(73.8)*	33(41.3)*
非 RA 组	40	2(5.0)	1(2.5)
健康对照组	30	0(0.0)	0(0.0)

注:与其他两组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 各指标单项检测与联合检诊断价值比较 见表 2。

表 2 各指标单项检测与联合检诊断价值比较(%)

指标	敏感度 (%)	特异性 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
抗 CCP 抗体	73.8	86.2	87.9	89.1
抗 AKA 抗体	41.3	95.7	93.4	82.6
抗 CCP 抗体+抗 AKA 抗体	93.1	100.0	99.5	98.6

3 讨 论

RA 是一种病因尚未阐明的由自身免疫系统功能障碍引起免疫系统攻击关节的长期慢性炎症,女性好发,发病率为男性的 2~3 倍,可发生于任何年龄阶段,高发年龄层为 40~60 岁。主要临床表现为受累关节肿胀、疼痛、功能下降、病变持续反复发作的过程。RA 疾病表现在关节部位,问题出在免疫系统,致病根源是在免疫系统的 T 淋巴细胞,表现主要为 Th1/Th2 的失衡,导致免疫功能的紊乱,进而产生慢性无菌性滑膜炎,随着无菌性炎症刺激骨质和增生增厚则会出现关节受累,以致累及到心脏、呼吸系统、神经系统以及肾脏,甚至致残致死。RA 是一种以慢性进行性关节病变为主的全身性免疫性疾病,也是“不死的癌症”风湿病中最常见的一种类型,症状主要为关节疼痛、肿胀、活动困难及发僵,长期不愈的晚期症状则为关节畸形和强直,或导致终身残疾。一旦出现早期症状,应尽早接受专业化治疗,并定期做相关检测,以便及时确诊和了解病情进展,调整用药,延缓病情进展,改善关节功能,提高患者的生存质量。大多数 RA 的病情可得到很好的控制,甚至完全缓解。研究发现,根据 RA 发病早期的临床特点可大致判断其预后,某些临床及实验室指标对病情估计及指导用药很有意义。

在 2000 年, Schellekens 等^[3]将 1 条由 19 个氨基酸残基组成的瓜氨酸肽链中的 2 个丝氨酸替换为半胱氨酸,形成与 β -转角具有相似结构的二硫键,合成环瓜氨酸肽(CCP),并建立以人工合成 CCP 为抗原的检测方法。抗 CCP 抗体不仅是 RA 早期诊断项目,而且是鉴别侵蚀性或者非侵蚀性 RA 的灵敏指标,抗 CCP 抗体阳性患者一般出现或容易演变成较阴性者更严重的关节骨质损坏。抗 CCP 抗体与 RA 的骨侵蚀、关节功能障碍密切相关^[4]。还有临床研究显示,抗 CCP 抗体可以作为评价疾病活动度及预示骨质侵蚀的指标^[5-6]。本研究表明抗 CCP 抗体在 RA 组的阳性率明显高于非 RA 组和对照组,在 RA 诊断中敏感性为 73.8%,而特异性为 86.2%,在非 RA 组的阳性检出率只有 5%,健康者中没有查出,说明抗 CCP 抗体是诊断 RA 特异性较高的血清学指标。2010 年美国风湿病协

会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)重新修订了诊断标准中,把抗 CCP 抗体纳入 RA 血清学诊断标准^[7]。抗 CCP 抗体的临床意义不仅是早期 RA 的预测指标,其出现往往早于 RA 典型临床症状,也是 RA 的临床监测指标,用于判断 RA 的活动情况,更是 RA 的预后指标,抗 CCP 抗体阳性的患者其影像学破坏的程度较抗体阴性者严重。

1979 年 Young 等发现 RA 患者血清中有一种能与鼠食管角质层反应的抗体,并对 RA 具有特异性,命名为 AKA。1989 年 Vincent 等提出应把 AKA 更名为抗角质层抗体(抗 AKA 抗体)更为恰当。由于 AKA 在疾病临床症状出现之前就可以在血清中被检测到,提示了 AKA 在 RA 进程中扮演者重要的角色^[8]。因此,该抗体的检测可对 RF 阴性的 RA 患者提供检查指标。抗 AKA 抗体与 RA 病情严重性和活动性有关,在 RA 早期甚至临床症状出来前即可检出,所以,抗 AKA 抗体检测对 RA 早期诊断和预后判断很有意义。本试验发现抗 AKA 抗体虽然敏感度不高(41.3%),但具有较高的特异度(95.7%),抗 AKA 抗体是 RA 较理想的临床实验项目。由于 RA 的发病机制至今不明,临床诊断方法采用多项指标联合测定。本研究发现抗 CCP 抗体与抗 AKA 抗体联合测定,不仅提高了敏感度,特异度也提高到 100%,能避免单项检测的局限性,减少漏诊,可当做 RA 确诊的重要依据,特别适用于 RF 阴性或症状不明显的 RA。在检测中,发现对于疑似早期 RA 患者进行抗 CCP 抗体与抗 AKA 抗体联合检测,对 RA 的早期诊断、病情监测、疗效观察和预后判断等均有十分重要的临床意义。

参考文献

- [1] 富炳罡. 抗 CCP 抗体和 RF 联合检测对类风湿关节炎诊断的价值[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(6): 910-911.
- [2] Scott DL, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2010, 376(9): 1094-1108.
- [3] Schellekens GA, Visser H, De Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide[J]. Arthritis Rheum, 2000, 28(1): 155-163.
- [4] 谢其冰, 尹耕. 三种自身抗体在类风湿关节炎诊断及关节侵蚀预测中的价值[J]. 四川大学学报(医学版), 2009, 40(3): 508-512.
- [5] 牛红青, 李小峰, 张莉芸, 等. 抗环瓜氨酸抗体与类风湿关节炎疾病活动及骨侵蚀关系的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2008, 12(9): 603-604.
- [6] 邹旭美, 陆焱, 胡志刚. 抗-CCP 诊断类风湿关节炎的临床应用分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1): 120-121.
- [7] 颜海希, 蔡林灵, 金高兵, 等. 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体检测对类风湿性关节炎诊断的 Meta 分析[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(8): 603-607.
- [8] Berthelot JM, Maugam Y, Castagne A, et al. Antiperinuclear factors are present in polyarthritides before ACR criteria for rheumatoid arthritis are fulfilled[J]. Ann Rheum Dis, 1997, 56(1): 123-125.

(收稿日期: 2015-12-10)